







Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41551923\\_0009](https://archive.org/details/IA41551923_0009)



AUS DER KINDER-POLIKLINIK  
DER  
LUDWIG MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. Dr. H. SPIESS

UNTERSUCHUNG DER HISTOKOMPATIBILITÄTSANTIGENE  
EINER TÜRKISCHEN POPULATION

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
in der gesamten Medizin der Ludwig Maximilians-Universität  
zu München

vorgelegt von  
Hartmut Baltin

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Spiess

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. E. Albert

Dekan: Prof. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.1975



## Inhaltsverzeichnis

|                                                                  |       |
|------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Einleitung                                                    |       |
| Erste Transplantationen und Transplantationsversuche             | S. 1  |
| Theorien über Transplantationsreaktionen                         | S. 1  |
| Experimente mit Inzuchtstämmen von Tieren                        | S. 2  |
| Beschleunigte Abstoßung                                          | S. 3  |
| Erkennung der immunologischen Natur der Transplantationsreaktion | S. 3  |
| Beschreibung der klassischen Versuche an Mäusen                  | S. 3  |
| Funktion der weißen Blutkörperchen                               | S. 5  |
| Nachweis der Histokompatibilitätsantigene bei Mäusen             | S. 9  |
| Nachweis der Histokompatibilitätsantigene bei Menschen           | S. 11 |
| Darstellung der Histokompatibilitätsantigene bei Menschen        | S. 11 |
| Heutige Bedeutung des HL-A Systems in der Klinik                 | S. 11 |
| II. Methodik                                                     | S. 12 |
| Gewinnung von Antikörpern                                        | S. 12 |
| Leukozytenagglutination                                          | S. 13 |
| Komplementbindungsreaktion mit Thrombozyten                      | S. 13 |
| Lymphozytotoxizitätstest                                         | S. 14 |
| III. Genetische Grundlagen                                       | S. 15 |
| Chromosomen                                                      | S. 15 |

|                                                                            |       |
|----------------------------------------------------------------------------|-------|
| Allele                                                                     | S. 15 |
| Blutgruppen                                                                | S. 16 |
| Familienuntersuchungen                                                     | S. 16 |
| Grundmodell des Vererbungsmodus der<br>Histokompatibilitätsantigene        | S. 16 |
| Crossing over                                                              | S. 18 |
| Rekombinationsfrequenz                                                     | S. 18 |
| Haplotypen                                                                 | S. 19 |
| Nachweis des Allelismus                                                    | S. 19 |
| Hardy-Weinberg-Gesetz                                                      | S. 21 |
| Populationsuntersuchungen                                                  | S. 24 |
| Historische, geographische und klimatische<br>Gegebenheiten bei den Türken | S. 25 |
| Populationsstruktur und Heiratsgewohnheiten<br>bei den Türken              | S. 27 |
| IV. Resultate                                                              | S. 27 |
| Material                                                                   | S. 27 |
| Serologische Methode                                                       | S. 27 |
| Ergebnisse                                                                 | S. 28 |
| Phänotypfrequenzen                                                         | S. 28 |
| Genfrequenzen                                                              | S. 28 |
| Haplotypfrequenzen                                                         | S. 29 |
| Kopplungsungleichgewicht                                                   | S. 30 |
| Deltawerte                                                                 | S. 30 |
| Genetische Distanz                                                         | S. 37 |
| V. Diskussion                                                              | S. 38 |
| VI. Zusammenfassung                                                        | S. 42 |

## I. Einleitung

Als vor wenigen Jahren das erste Herz transplantiert wurde, nahm die Öffentlichkeit wohl zum ersten Mal bewußt teil an diesem neuen Forschungsgebiet, rührte doch gerade die Verpflanzung des Herzens - Inbegriff des Lebens - an den Wurzeln von Religion und Mystik.

Da sich diese Arbeit mit dem System der menschlichen Transplantationsantigene befaßt, sei ein ganz knapper Überblick der Transplantationsforschung der verflossenen Jahrhunderte im Folgenden dargelegt.

Tagliacozzi beschrieb gegen 1600 in Bologna die Ausführung einer Operation zum Ersatz eines beschädigten Organs. Er rekonstruierte Nasen durch gestielte Hautlappen von am Kopf fixiertem Oberarm und äußerte sich leidenschaftlich über die Unmöglichkeit, dazu Haut von einer anderen Person zu verwenden; wohl noch früher wurde in Indien eine verwandte Methode zum Nasenersatz verwendet: Hier diente ein von der Stirn mobilisierter Hautlappen dazu. Jedoch, es gelang nur mit Autotransplantation.

Um 1860 deutete Paul Bert (13) in seiner These "De la greffe animale" das verschiedene Verhalten von Auto- und Homotransplantaten an. Lexer machte Anfang des Jahrhunderts ebenfalls auf dieses verschiedene Verhalten aufmerksam.

Von Schöne (60) wurde um dieselbe Zeit der Begriff der Transplantationsimmunität geprägt. Gegen 1900 transplantierten Carrel und Guthrie erfolgreich Katzen. Die Tiere überlebten bis zu 3 Wochen. Hypothesen wurden aufgestellt über den Mechanismus der Abstoßung, so von Ehrlich, der sie auf spezifische Nahrungsfaktoren zurückführte.

J.B. Murphy (46, 47) erkannte 1914 die Bedeutung der lymphoiden Zellen für die Abstoßung der Transplantate. Die Einführung von Mäuseinzuchtstämmen bereicherte den Einblick in die Gesetzmäßigkeit der Transplantationen. Man begann Mäusestämme zu züchten (durch sorgfältige Bruder-Schwester-Paarung und Zuchtwahl), deren genetische Konstitution identisch war. Solche reinen Stämme sind als isogenisch bekannt. Werden Hauttransplantate zwischen zwei isogenischen Individuen ausgetauscht, dann werden sie vaskularisiert und funktionieren unbegrenzt. Die Hauptschwierigkeit bei der Gewebstransplantation war daher nicht der Transplantationstechnik zuzuschreiben. Sie ist vielmehr immunologischer Art und leitet sich aus der Tatsache ab, daß sich in gewöhnlichen Populationen jedes Einzelwesen genetisch vom anderen unterscheidet, ausgenommen im Falle eineiiger (identischer) Zwillinge.

Während 1945 Löb die immunologische Natur der Abstoßung noch ablehnte, waren Gibson und Medawar 1943 Wegbereiter der sich anschließenden Entwicklung, als sie die beschleunigte Abstoßung von Zweittransplantaten beobachteten und daraufhin eine Serie klassischer Versuche unternahmen, in denen sie das verschiedene Verhalten von Autotransplantaten und Homotransplantaten, den Immunisierungsprozeß gegen Homotransplantate sowie die Second-Set-Reaction nachwiesen. Medawar (40, 41) transplantierte Haut bei Kaninchen: Autotransplantate heilen normal ein und man kann sie schon nach wenigen Wochen nicht mehr von der übrigen Haut unterscheiden, außer von der unterschiedlichen Wachstumsrichtung der Haare des Transplantates. Die Versorgung der Haut ist nach 4 Tagen durch Blut- und Lymphzirkulation gewährleistet.

Die wichtigsten Beweise für die Annahme, daß die Transplantatabstoßung auf den immunologischen Mechanismen beruht, sind folgende:

1. Ein echtes Allotransplantat (Homotransplantat) bzw. Transplantat von Gewebestücken oder Organen von einem Tier einer Spezies auf ein anderes Tier derselben Spezies wird vom Empfänger nicht gleich abgestoßen, sondern bleibt zunächst einige Tage vital.

STAMM A

STAMM B

STAMM A

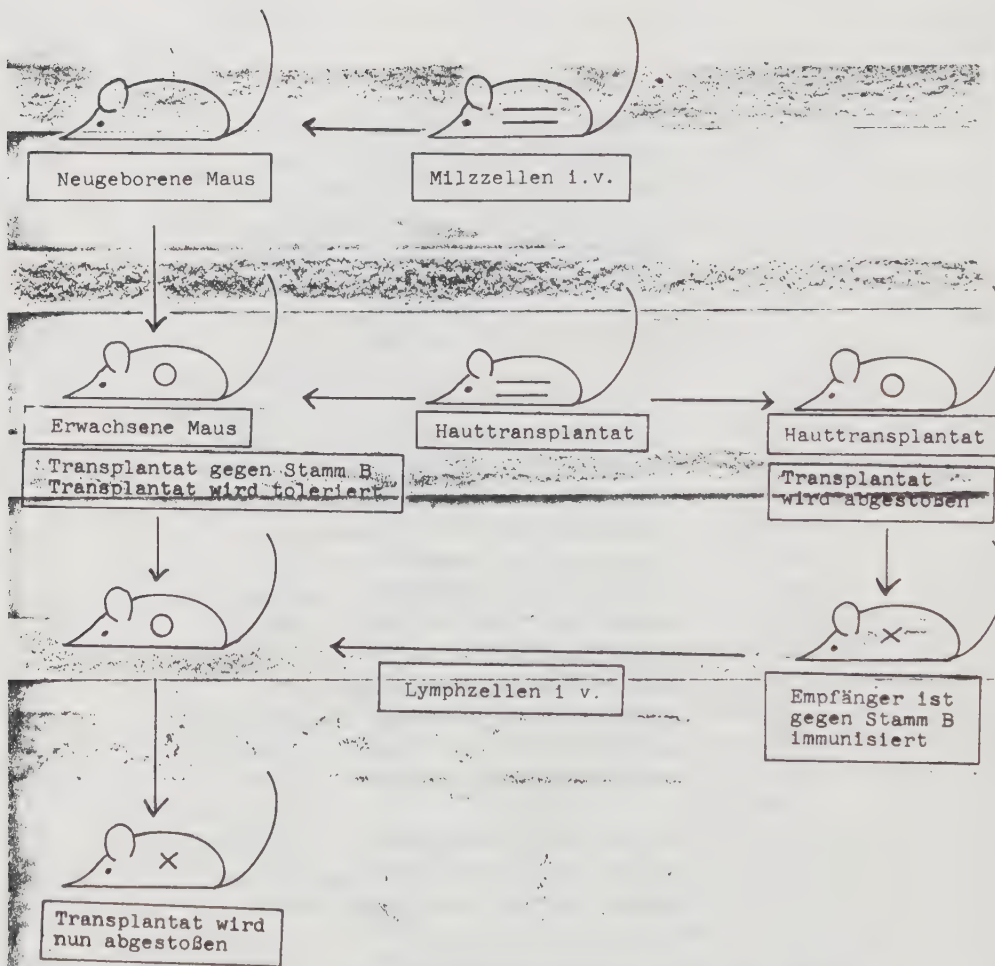


Abb. 1) Schema zur Illustration der Durchbrechung der "erworbenen" Toleranz und Immunisierung gegen Hautallotransplantate durch Injektion von immunisierten Lymphocyten (nach Medawar, P.B., Billingham, R.E., Parke, A.S.: Nature 172. 603 (1953))

Wenn das Transplantat ein Tumor ist, proliferieren die Tumorzellen zunächst frei in die neue Umgebung. Das bedeutet, daß die Abstoßung erst nach einer gewissen Latenzzeit stattfindet.

2. Wenn irgendwann nach Abstoßung eines Ersttransplantates ein zweites Transplantat von dem gleichen (oder einem isogenischen) Spender übertragen wird, so ist die Folge der Abstoßungserscheinungen sehr beschleunigt und die Latenzzeit mit scheinbarer Annahme wird in der Regel nicht beobachtet.

3. Die oben beschriebene beschleunigte Zweitabstoßung (Second-Set-Reaktion) spielt sich an jedem Ort des Organismus ab, der mit Blutgefäßen versorgt ist.

4. Ist die beschleunigte Zweitabstoßungsantwort spezifisch für das Tier, welches das Ersttransplantat spendete (bzw. für alle Transplantate von isogenischen Tieren). Sie zeigt sich im allgemeinen nicht gegen Gewebe von unverwandten Tieren.

5. Überleben sehr kleine Hauttransplantate etwas länger als große, da mit ihnen weniger Transplantationsantigene übertragen werden und infolgedessen auch weniger Transplantationsantigene

zur immunologischen Stimulation bereitstehen. Ebenso hängt die Heftigkeit der Zweitabstoßung von der Größe und Anzahl der früheren Transplantate des gleichen Spenders ab. Schließlich wird in vielen Tierspezies die Transplantatabstoßung vom Auftreten von Serumantikörpern begleitet, die mit den Spenderzellen reagieren (z.B. durch Agglutination von Spendererythrozyten).

Medawar (42) und Mitarbeiter konnten nun durch Versuche (Bild 1) belegen, daß für die erste Transplantatabstoßung nicht allein die zirkulierenden humoralen Antikörper verantwortlich sind. Wiederholte Experimente, die Transplantatabstoßung durch passive Übertragung von Seren gleichstämmiger Tiere, die bereits durch ähnliche Transplantate vorimmunisiert waren, zu beschleunigen, sind immer mißlungen.

Dagegen kann die Übertragung von Lymphknoten oder Milzzellen immunisierter Mäuse eine Abstoßung auslösen. Tolerierte Hauttransplantate bei Mäusen, die sofort nach der Geburt gegen die Spenderzellen tolerant gemacht worden waren, wurden abgestoßen, sobald in das Wirtstier lymphatische Zellen eines nicht toleranten isogenischen Tieres injiziert wurden, das kurz zuvor gegen die Spenderhaut sensibilisiert worden war.

Der Gewebstransplantatabstoßung geht eine Infiltration mononukleärer Zellen, d.h. einer Mischung von Lymphozyten und partiell differenzierten Makrophagen voraus, weswegen diese Zellen für die Pathogenese der Abstoßung verantwortlich erscheinen. Man kann diese Zellen als die Effektoren dieses immunologischen Prozesses betrachten. Außerdem findet durch die Transplantationsantigene eine initiale Stimulierung des zentralen immunologischen Apparates bei den Transplantatabstoßungen statt. Die Hauptreaktionsorte der frühen Antwort auf ein solides Transplantat sind die regionalen Lymphknoten. Am 4. Tag nach Verpflanzung der Haut von einem Mäusestamm auf einen anderen sieht man Anhäufungen von pyroninophilen Blasten in den thymusabhängigen Gebieten der Lymphknoten, besonders um die postkapillaren Venolen des mittleren Rindenanteiles. Die Lymphknoten sind zu diesem Zeitpunkt deutlich vergrößert.

Die Zahl der pyroninophilen Blasten erreicht unter diesen Umständen ein Maximum um den 6. Tag (34, 64), nach 12 Tagen, d.h. 2 Tage nach Abstoßung des Transplantates ist die Zahl der Blastzellen beträchtlich reduziert. Zu diesem Zeitpunkt sind Keimzentren in der Peripherie des Lymphknotens aufgetaucht. Macht man die gleichen Experimente mit neonatal thymektomierten Mäusen, kommt es zu keiner Vermehrung pyroninophiler Blasten in den thymusabhängigen Regionen, da sie bei diesen Tieren von kleinen Lymphozyten weitgehend entleert sind (35, 43). Die Entwicklung von Keimzentren und die Bildung von Plasmazellen in den Lymphknoten solcher thymektomierter Mäuse ist jedoch normal. Da gezeigt werden konnte, daß geeignet markierte Lymphozyten selektiv in die thymusabhängigen Regionen der Lymphknoten migrieren, deuten die hier dargestellten Ergebnisse darauf hin, daß die Zellreaktion einer Population auftritt, die vom Thymus stammt und über die postkapillären Venole in die thymusabhängigen Gebiete der regionären Lymphknoten einwandert, die das Gebiet des Hauttransplantates versorgen (55).

Vermutlich sind die Bildung der Keimzentren der Rinde und der Plasmazellen im Mark für die Transplantatabstoßung unwesentlich, da dies auch bei neonatal

thymektomierten Mäusen zu beobachten ist, bei denen die Fähigkeit der Abstoßung von Hauttransplantaten stark beeinträchtigt ist. Die Transformation der thymusabhängigen Zellen in pyroninophile Blastzellen ist bisher nicht bewiesen. Die Fähigkeit zur Abstoßung von Hauttransplantaten bei thymektomierten Mäusen durch Überpflanzung von Thymusgewebe kann wiederhergestellt werden. Das bedeutet, daß das Thymusgewebe einen humoralen Faktor liefert (49), der spezifisch den Lymphozyten die Eigenschaft immunologischer Kompetenz überträgt. Daß der regionäre Lymphknoten im Drainagegebiet eines Hauttransplantates auch weiterhin Produktionsstätte immunologisch reaktiver Zellen bleibt, kann dadurch gezeigt werden, daß aus diesen Lymphknoten stammende Zellsuspensionen durch Übertragung auf syngenisches, nicht immunisierte Empfänger diesen die Fähigkeit zur beschleunigten Zweitabstoßung vermittelt. Dieser Typus der Übertragung durch Zellen, als adaptive Immunisierung bekannt, erscheint dem Zelltransfer der Tuberkulinüberempfindlichkeit analog zu sein. Die Fähigkeit der Zellen, aus dem regionären Lymphknoten die Immunität zu übertragen beginnt um den 3.-5. Tag und fällt scharf um den 10.-15. Tag ab. Die aktive Immunität der Mäuse, die als Spender dieser Zellen fungierten, bleibt aber nachweislich wenigstens 240 Tage bestehen. Wahrscheinlich ist daher der zunehmende Kompetenzverlust der regionären Lymphknoten von einer all-

mählichen Aktivierung anderer lymphatischer Zentren begleitet, möglicherweise infolge einer Aussaat von Lymphozyten aus den regionären Lymphknoten.

Untersuchungen haben bestätigt, daß aktivierte lymphatische Zellen, die als kleine Lymphozyten identifizierbar sind, sehr schnell nach ihrer Bildung in den regionären Lymphknoten in die Zirkulation gelangen und dort für hunderte von Tagen am Leben bleiben.

Aus all dem Geschilderten kann der Schluß gezogen werden, daß die Transplantationsimmunität eng verwandt ist mit der Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ, wie sie sich auch bei den mikrobiellen Infektionen und der Kontaktüberempfindlichkeit offenbart (44).

Die für diese spezifischen Transplantatverhaltensweisen verantwortlichen Strukturen nannte man Histokompatibilitäts- oder H-Antigene (Snell). Die fruchtbarsten Anregungen bekam man aus den oben geschilderten Untersuchungen an Mäusen, da bei dieser Spezies zahlreiche ingezüchtete Stämme zur Verfügung stehen. Der Nachweis für das Vorhandensein von H-Antigenen beruht auf ihrer Fähigkeit, ein Empfänger-tier so zu immunisieren, so daß dieses ein nachfolgendes Transplantat, welches die gleichen H-Antigene enthält, beschleunigt abstößt. Grundsätzlich können H-Antigene sowohl Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ als auch die Bildung zirkulierender Antikörper hervorrufen.

Eine ganze Reihe von Tests zum Nachweis von H-Antigenen basieren auf deren Wechselwirkung mit spezifischen homologen Serumantikörpern, so z.B. Agglutination oder komplementabhängige Lyse von Zellen, die das entsprechende H-Antigen tragen, ferner Komplementfixation und Immunfluoreszenzanfärbung. Stehen bei einer Spezies Inzuchtstämme zur Verfügung, wie z.B. bei der Maus, so läßt sich die Zahl der Genloci, welche Histokompatibilitätsantigene kontrollieren, dadurch bestimmen, daß man 2 Inzuchtstämme kreuzt und transplantable Tumoren oder normale Gewebe von den Elternstämmen auf die Angehörigen einer F 2 Generation verpflanzt. Auf diese Weise ergab sich bei der Maus das Vorhandensein von mindestens 14 Histokompatibilitätsloci, welche man der Reihe nach als H 1, H 2, H 3 usw. bezeichnet hat. Der H 2-Locus kontrolliert sehr starke Antigene, d.h. Antigene, die eine sehr rasche und intensive Antwort auslösen, während die übrigen Loci relativ schwache Antigene kontrollieren. Soweit man solche Genloci bislang näher untersucht hat, fand man, daß ein jeder von ihnen durch eine Anzahl von Allelen repräsentiert wird und daß jedes Allel seinerseits eine ganz bestimmte Kombination von Antigenespezifitäten kontrolliert.

Dem H 2-Locus gehören 18 bereits identifizierte und vermutlich darüber hinaus noch weitere bislang unbekannte Allele an.

Zum H 1-Locus kennt man 5 Allele und auch im H 3-Locus herrscht multiple Allelie. Die Verteilung von H 2-Antigenen auf die verschiedenen Zellen wurde gründlich untersucht. Man findet sie in praktisch allen Arten von reifen Zellen, einschließlich Tumorzellen, aber bei einigen Zellarten, z.B. lymphatische Zellen, kommen sie reichlicher vor als bei anderen, z.B. Erythrozyten. Chemische Untersuchungen wurden dadurch behindert, daß die fraglichen Antigene bei zahlreichen Extraktionsverfahren zerstört wurden und nicht leicht zu reinigen sind. Allem Anschein nach handelt es sich um Glykoproteine, die meist assoziiert mit Lipoiden in den Zellwänden vorkommen, wobei jedes Molekül mehrere Antigen-spezifitäten trägt.

Histokompatibilitätsantigene des Menschen sind im Hinblick auf die Organtransplantation eingehend untersucht worden, unter anderem durch experimentelle Hautübertragung an Freiwilligen (32). 1952 entdeckte Dausset die Leukoagglutination durch Antikörper. 1955 erhielt die Transplantationsbiologie durch eine Reihe klinischer Nierentransplantationen zwischen eineiigen Zwillingen durch Murray und Merrill in Boston starken Antrieb. 1958 stellte Dausset das 1. Leukozytenantigen Mac dar. Aus späteren Untersuchungen zeigte sich, daß diese Leukozytenantigene für die Transplantatabstoßung verantwortlich waren(27).

Ein H-System, das neuerdings praktische Relevanz erhält, ist die sogenannte Mixed-Lymphozyte-Culture oder MLC (10, 11). Es werden dabei Leukozyten-Kulturen des Spenders und Empfängers zusammen angesetzt und aus der Stärke der resultierenden Blastenreaktion Prognosen für die Spender-Empfänger-Verträglichkeit gestellt.

1964 wurde der 1. HL-A-Locus als multi-allelisches System erkannt. Ein 2. Genort des HL-A-Systems wurde 1966 von Dausset postuliert und 1970 auf dem IV. International Histocompatibility Workshop endgültig bestätigt. Man hat durch vorherige Gewebstestung von Spender und Empfänger bei Nierentransplantationen bereits signifikante Erfolge in der Überlebenschance. Durch Gewebstypisierung (Tissue-Typing) (5, 6, 7) werden Spender und Empfänger mit möglichst identischem Histokompatibilitätsantigenen-Muster herausgesucht.

## II. Methodik

Die Testverfahren müssen gut reproduzierbar und sparsam im Antiserenverbrauch sein, stellt doch auch heute die Gewinnung geeigneter Antiseren ein erhebliches Problem dar.

Dausset fand in den Seren von Multiparae Leukozytenantikörper, es zeigte sich jedoch, daß diese Seren häufig multispezifisch waren. (51, 57, 58)

Manche Laboratorien erhalten HL-A spezifische Antiseren durch die Immunisierung Freiwilliger. Ein großer Vorteil hierbei besteht darin, große Mengen Seren zu erhalten (26, 27, 28, 33, 51, 52, 57, 58, 59).

Die Leukozytenagglutination (LAT) wurde zur Bestimmung der ersten Leukozytenantigene verwendet. Die Granulozyten, die nur eine relativ kurze Überlebenszeit haben, neigen leicht zur Verklumpung, der Test muß in wenigen Stunden nach Entnahme durchgeführt und sofort nach Beendigung abgelesen werden. Die Reproduzierbarkeit trägt den Anforderungen nicht Rechnung und so wird dieser Test nicht mehr häufig angewandt.

Komplementbindungsreaktion mit Thrombozyten: 1965 schon arbeitete Shulman (61) an dieser Methode, aber erst jetzt beginnt sie sich aufgrund der Arbeiten von Svejgaard, Colombani und D'Amaro (21,22,24,30,68,70,71) in den Labors durchzusetzen. Die recht geringe Sensitivität der Thrombozyten hat dieser Methode lange den Zugang zur Routine verwehrt; um so mehr weiß man ihre Vorzüge zu schätzen:

Die Reaktionen werden makroskopisch abgelesen, außerdem lassen sich die Thrombozyten monatelang bei unverminderter Reaktivität bei  $+ 4^{\circ}$  Celsius im Kühlschrank lagern.

Die Versuchsanordnung erlaubt die Auswertung der Ergebnisse mit Hilfe der Datenverarbeitung.

Die heute allgemein übliche Methode ist der Lymphozytotoxizitätstest (72,73), nach dem auch in dieser Arbeit vorgegangen wurde. Der Vorteil gegenüber der Leukozytenagglutination ist die bessere Reproduzierbarkeit (45). Hinzu kommt, daß er auch an dem der Blutentnahme folgenden Tag ohne weiteres durchgeführt werden kann, mithin ein cross testing mit Blutproben verschiedener, voneinander entfernter Labors erlaubt.

Um eine möglichst reine Lymphozytensuspension zu erhalten, überschichtet man beim Lymphozytotoxizitäts-Test das heparinisierte und im Verhältnis 1:3 mit isotonischer Kochsalzlösung vermischte Blut mit Ficoll-Isopaque, woraufhin durch Zentrifugation die Trennung der Lymphozyten von den übrigen Blutbestandteilen folgt. Von dieser Suspension wird sodann ein Mikroliter in ein Reaktionsgefäß zusammen mit einem Antiserum 1/2 Stunde lang bei normaler Zimmertemperatur inkubiert. Vorher wurde in dieses Reaktionsgefäß Parafinöl eingegeben, damit die Reaktionsbestandteile nicht verdunsten. Nach einer halben Stunde gibt man in das Reaktionsgefäß jeweils 5 ul Komplement in Form von Kaninchenserum. Nach einer weiteren Stunde färbt man die Lymphozyten mit 5%iger Eosinlösung und fixiert mit Formalin.

Im Fall einer Antigen-Antikörper-Reaktion wird an der Lymphozytenoberfläche Komplement gebunden und dadurch eine Zytolyse hervorgerufen, welche sich kenntlich macht durch eine Anfärbung der Zelle mit Eosin. Durch Formalin stoppt man die Reaktion und kann jetzt in einem Phasenkontrastmikroskop die Ergebnisse ablesen. Man erkennt die noch lebenden Lymphozyten als helle, leuchtende Flecken und die lysierten als dunkle, die keinen Phasenkontrast geben.

### III. Genetische Grundlagen

Jeder Mensch hat 46 Chromosomen oder 23 Chromosomenpaare; 22 Paare nennt man Autosomen und 1 Paar besteht aus den sogenannten Geschlechtschromosomen. Normale Frauen haben zwei X-Chromosomen und 44 Autosomen, während Männer 44 Autosomen, 1 X- und 1 Y-Chromosom besitzen. Dabei stammt jeweils 1 Chromosom eines Chromosomenpaares von dem Vater und eins von der Mutter. Zwei solche zusammengehörende Chromosomen werden auch homologe Chromosomen genannt. Sie heißen deshalb so, weil die genetische Information auf dem einen Chromosom sich auf die Ausprägung von Merkmalen derselben Organgruppen z.B. Augenfarbe bezieht, wie die des anderen Chromosoms. Man nennt ein von einem bestimmten Gen besetzten Chromosomenort einen Locus. Allele sind die alternativen Varianten eines Gens an einem bestimmten Genort.

Während ein Individuum an einem definierten genetischen Locus nur 2 Allele besitzen kann, so können doch mehr als 2 Allele in einer Population existieren. Als Beispiel sei das ABO-System der Blutgruppen genannt. Ein Mensch kann ein A-Allel von einem Elternteil haben und ein B-Allel vom andern. Solch ein Individuum würde dann die Blutgruppe AB besitzen, im anderen Fall hat jemand das O-Allel auf beiden Chromosomen, und so die Blutgruppe O. Man nennt solch ein Individuum für diesen Genort homozygot, weil dieser Genort auf den homologen Chromosomen durch die gleichen Allele besetzt ist. Im ersten Fall, bei der Blutgruppe AB, würde man von Heterozygotie sprechen. Man findet bei jedem Menschen maximal 4 Histokompatibilitätsantigene; entsprechend existieren 2 Genorte oder Loci. Um näher Aufschluß über die Vererbung auf den Chromosomen zu bekommen, hat man Familienuntersuchungen vorgenommen (20). Nach Übereinkunft bezeichnet man das väterliche Chromosomenpaar mit A und B und das mütterliche mit C und D. Da jedes Allel mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% weitervererbt wird, kann man ersehen, daß bei mehr als 4 Kindern der F1 2 Kinder genotypisch identisch sein müssen, weil es ja nur 4 Kombinationsmöglichkeiten gibt (9,19, 25). Dausset forderte als erster, daß die Leukozytenantigene von einem einzigen komplexen Locus eines Autosomenpaares bestimmt werden. Folgende Tabelle möge diesen Tatbestand verdeutlichen.

T a b e l l e I

|        | Phänotyp | Genotyp  | Chromosom |
|--------|----------|----------|-----------|
| Vater  | 1,3,7,8  | 1-8/3-7  | A/B       |
| Mutter | 2,9,5,12 | 2-12/9-5 | C/D       |
| Kind 1 | 1,2,8,12 | 1-8/2-12 | A/C       |
| Kind 2 | 2,3,7,12 | 3-7/2-12 | B/C       |
| Kind 3 | 1,9,5,8  | 1-8/9-5  | A/D       |
| Kind 4 | 3,9,7,5  | 3-7/9-5  | B/D       |

Die Tabelle veranschaulicht, daß bei der Vererbung von HL-A Haplotypen in einer Familie jeweils 2 Antigene gekoppelt vererbt werden, und bei mehr als 4 Kindern in  $F_1$  2 Kinder genotypisch identisch sein müssen.

In Tabelle I ist die Vererbung von HL-A Haplotypen in einer Familie dargestellt. Es zeigt sich, daß jeweils zwei Antigene gekoppelt vererbt werden. Zum Beispiel besitzt der Vater die Antigene HL-A 1 und 8 und vererbt diese gemeinsam an Kind 1 und 3. Die beiden anderen Kinder haben weder 1 noch 8 von ihrem Vater geerbt. Damit ist gezeigt, daß die Antigene 1 und 8 in dieser Familie gekoppelt sind. Die Kopplung muß relativ eng sein, da keine Rekombination aufgetreten ist. Man nannte diese Kopplungsgruppen Haplotypen.

Wenn man annimmt, daß auf einem Chromosom zwei Loci existieren, die zwar in enger Nachbarschaft, aber dennoch eine gewisse kleine Strecke voneinander entfernt liegen, dann ist anzunehmen, daß in einem gewissen Prozentsatz aller Meiosen Chromosomenbrüche zwischen den beiden Loci auftreten und bei der Wiederverschmelzung die beiden Bruchstücke der homologen Chromosomen vertauscht werden können. Dieser Vorgang des crossing-overs zwischen zwei Loci findet, vereinfacht, unter Nichtberücksichtigung solcher Chromosomenstellen, die bevorzugt brechen, mit einer Häufigkeit statt, die proportional der Entfernung der beiden Loci ist.

In Untersuchungen an zahlreichen Familien hat man eine solche Rekombinationsfraktion von 0,85% zwischen den beiden Loci

des HL-A Systems errechnet (67).

Bevor näher auf die Populationsgenetik eingegangen wird, soll wegen der übertragenden Bedeutung der Haplotypen der Berechnungsmodus dargestellt werden.

Den oben dargestellten Familienanalysen vorausgegangen war die Definition einer großen Anzahl von Spezifitäten (1,2,3,4, 15,23,29,39,50,56,65,74,75,76,79,80,81), welche überhaupt erst eine Grundlage für Familienuntersuchungen abgaben. Das genetische Modell soll im folgenden durch theoretische Grundlagen erläutert werden.

Aus der Genetik des ABO-Systems weiß man, daß eine signifikante negative Korrelation zweier Merkmale in der unverwandten Population die Zugehörigkeit beider Merkmale zu dem gleichen System als Allele andeutet. Mit Hilfe der 2 x 2 Tabelle kann die Signifikanz der Korrelation berechnet werden.

A ist die Zahl der Individuen, die beide Antigene besitzen. B ist für I negativ und positiv für II, C ist positiv für I und negativ für II, D ist negativ für beide (siehe Tabelle II).

Tabelle II

|            |   | Antigen I |   |
|------------|---|-----------|---|
|            |   | +         | - |
| Antigen II | + | A         | B |
|            | - | C         | D |

Berechnung des Chi-quadrat-Wertes aus der 2 x 2 Tabelle der Phänotypdaten.

Die Korrelation ist

$$\chi^2 = \frac{N(AD - BD)^2}{(A + B) (C + D) (A + C) (B + D)}$$

Der absolute Wert der Korrelation läßt sich mit der Formel:

$$r = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}} \quad \text{berechnen (5/42)}$$

Die Allele müssen alle eine negative Korrelation in der unverwandten Population aufweisen (Tabelle III). Die positiven Werte zeigen die Korrelation zwischen Antigenen der 1. + 2. Serie.

### Hardy-Weinberg-Gleichgewicht

Bei einer Bevölkerung stellt sich ein Gleichgewicht für Allele eines Locus ein, bei dem die Anzahl der Heterozygoten (z.B. a/b)

$$H(a/b) = g_a \times g_b \times 2 \times N$$

ist, wobei  $g_a$  bzw.  $g_b$  die Genfrequenzen der beiden Allele a bzw. b sind und N die Probengröße ist. Die Anzahl der Homozygoten ist:

$$H(a/a) = g_a^2 \times N$$

Der Erwartungswert für die Anzahl solcher Individuen, deren Phänotyp nur ein Antigen einer Serie aufweist, setzt sich zusammen aus der Summe der Erwartungswerte für homozygote und heterozygote mit bisher unbekannten Antigenen.

$$E(a\text{-blank}) = g_a^2 \times N + g_a \times g_x \times 2 \times N$$

E(a-blank) ist die erwartete Anzahl von Individuen, die neben a ein weiteres, jedoch serologisch nicht erkennbares Allel des entsprechenden Locus aufweisen.

$g_x$  ist die Genfrequenz aller bisher noch unbekannten Allele des ersten Locus.

N = Anzahl der Testpersonen.

Man kann für jeden einzelnen HL-A Locus Erwartungswerte für alle möglichen Typen

von Homo- und Heterozygoten errechnen und mit Hilfe eines Chi-quadrat-Testes mit den Beobachtungswerten vergleichen.

Es gilt

$$\chi^2 = \frac{(\text{beobachtet} - \text{erwartet})^2}{\text{erwartet}}$$

Bei einer Vielzahl von Vergleichen errechnet sich die Anzahl der Freiheitsgrade aus der Formel

$$\gamma = n - 1 - k$$

wobei  $k$  = Anzahl der zur Berechnung der Erwartungswerte verwandten Genfrequenzen,  
 $n$  = Anzahl der Vergleiche.

Für den Gesamt-chi-square-Wert bei  $\gamma$  Freiheitsgraden wird dann aus  $\chi^2$  ein p-Wert bestimmt, der ein Maß für die Anpassung darstellt. Als Maß für die Anpassung gilt der in  $\chi^2$ -Tabelle nachzuschlagende p-Wert für den Gesamt  $\chi^2$  bei  $\gamma$  Freiheitsgraden.

T A B E L L E III

| I. HL-A Locus |           |           |           |            |            |         |         |        |           | II. Locus |            |         |           |            |         |            |         |         |  |
|---------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|---------|---------|--------|-----------|-----------|------------|---------|-----------|------------|---------|------------|---------|---------|--|
| HL-A<br>1     | HL-A<br>2 | HL-A<br>3 | HL-A<br>9 | HL-A<br>10 | HL-A<br>11 | W<br>19 | W<br>28 | W<br>5 | HL-A<br>7 | HL-A<br>8 | HL-A<br>12 | W<br>10 | HL-A<br>5 | HL-A<br>14 | W<br>15 | HL-A<br>17 | W<br>18 | W<br>27 |  |
| HL-A1         | -.28      | -.09      | -.08      | -.05       | -.12       | -.16    | -.11    | -.12   | + .00     | + .51     | -.09       | -.12    | -.09      | -.02       | + .03   | + .07      | -.02    | -.02    |  |
| HL-A2         |           | -.19      | -.22      | -.18       | -.11       | + .05   | + .19   | -.01   | -.06      | -.13      | .09        | + .07   | + .01     | -.04       | + .08   | -.12       | + .09   | + .00   |  |
| HL-A3         |           |           | -.20      | -.09       | -.13       | -.10    | -.18    | + .02  | + .17     | -.03      | -.12       | + .01   | + .09     | .08        | -.03    | -.07       | -.07    | -.00    |  |
| HL-A9         |           |           |           | -.06       | -.13       | -.12    | -.00    | + .03  | -.01      | -.01      | + .04      | -.01    | -.11      | -.06       | + .09   | -.06       | -.02    | + .04   |  |
| HL-A 10       |           |           |           |            | -.07       | -.08    | -.01    | + .03  | -.03      | -.03      | -.07       | -.10    | + .02     | .04        | -.10    | -.06       | + .05   | + .13   |  |
| HL-A 11       |           |           |           |            |            | -.05    | + .02   | + .08  | + .04     | -.10      | -.01       | -.05    | + .04     | .03        | + .03   | + .02      | -.06    | -.11    |  |
| W19           |           |           |           |            |            |         | -.11    | + .09  | -.02      | -.06      | -.09       | + .07   | + .06     | -.04       | + .05   | + .06      | + .06   | + .05   |  |
| W28           |           |           |           |            |            |         |         | + .09  | -.01      | -.01      | + .13      | -.09    | -.00      | .06        | -.05    | -.05       | -.06    | -.01    |  |
| W5            |           |           |           |            |            |         |         | -.17   | -.05      |           | -.11       | -.12    | + .02     | -.04       | -.08    | -.04       | -.08    | -.16    |  |
| HL-A7         |           |           |           |            |            |         |         |        | -.09      |           | -.12       | -.09    | -.17      | -.10       | -.09    | -.10       | -.15    | -.15    |  |
| HL-A8         |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           | -.19       | -.04    | -.14      | -.02       | -.00    | -.10       | -.07    | -.02    |  |
| HL-A12        |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            | -.12    | -.03      | -.09       | -.16    | -.09       | -.06    | -.12    |  |
| W10           |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         | -.03      | -.12       | -.07    | -.01       | -.08    | -.00    |  |
| HL-A5         |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         |           | -.10       | -.06    | -.05       | -.04    | + .02   |  |
| HL-A14        |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         |           |            | -.01    | -.02       | -.05    | -.04    |  |
| W15           |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         |           |            |         | -.01       | -.05    | -.02    |  |
| HL-A17        |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         |           |            |         |            | -.01    | -.06    |  |
| W18           |           |           |           |            |            |         |         |        |           |           |            |         |           |            |         |            |         | -.04    |  |

Korrelationskoeffizienten für Antigene des ersten  
und zweiten HL-A Locus

Auf diese Weise konnte gezeigt werden, daß ein Hardy-Weinberg-Gleichgewicht für die Allele der beiden HL-A Loci besteht.(4)

#### Populationsuntersuchungen

Der hochgradige Polymorphismus macht das hier beschriebene HL-A System zu einem empfindlichen Parameter für populationsgenetische Untersuchungen.

Im Rahmen des V. International Workshop wurde eine große Zahl von Populationen untersucht. Die besonderen Gegebenheiten in München ermöglichten es ohne große Schwierigkeiten eine genügend große Gruppe von Türken zu untersuchen. Bei diesem Workshop wurden noch eine Reihe benachbarter Populationen getestet, die zum Vergleich mit der türkischen Population herangezogen werden können.

### Historische Gegebenheiten

Die Bewohner der heutigen Türkei sind ein Gemisch aus vielen Völkern; sie haben ihren Namen von den Turkvölkern, von denen sie hauptsächlich abstammen und deren Urheimat im Altai-Gebirge ist (54, 78). Hier hatten sie Reiche gebildet, die bis nach China, Korea und Indien reichten. Die Turkvölker im Osten sind mongolid, in Westasien europid-mongolid, in Anatolien armenid. Zu den Turkvölkern zählen die Jakuten, die sibirischen Tataren, die Ostturkestaner, die Sarten, Usbeken, Turkmenen, Kirgisen (Zentral- Westasien), Kasantataren, Baschkiren, Tschuwaren (Wolga-Tschuwaren), Aserbeidschaner Tataren und die eigentlichen Türken. Andere Ströme der Völkerwanderung, die vor ca. 1000 Jahren stattfand, gelangten nach Ungarn, Estland und Finnland. In Anatolien überlagerten sich die Turkvölker mit den dort ansässigen Bewohnern. Diese stammten von den indogermanischen Völkern ab, namentlich von den Hettitern, welche ungefähr zwischen 2000 und 3000 v. Chr. nach Anatolien gekommen waren. Woher diese Indogermanen stammen, ist umstritten, man glaubt, daß sie entweder aus dem mittleren Polen oder dem mittleren bis östlichen Rußland kamen (77). Andere Ströme dieser Indogermanen gelangten nach West- und Südeuropa.

Die Indogermanen fanden zum Zeitpunkt ihrer Einwanderung die Sumerer in

Anatolien vor, welche in vorgeschichtlicher Zeit schon dort ansässig waren und deren Herkunft unbekannt ist. Die Sumerer waren außerdem ansässig in Babylonien und Südmesopotamien (82).

### Geographie und Klima

Die Türkei gliedert sich in verschiedene Regionen, welche vom Klima und von der Flora her verschiedenartig sind.

Im Norden wird die Türkei begrenzt durch das Schwarze Meer mit dem pontischen Gebirgszug, wo hauptsächlich ein gemäßigtes Klima herrscht; im Westen von der ägäischen Küstenregion, wo mildes Mittelmeerklima mit einem jährlichen Niederschlag von 700 mm besteht.

Im Süden wird die Türkei gegen das Mittelmeer begrenzt durch den Taurus. An der Küste herrscht mediterranes Klima.

Zwischen Taurus und pontischem Gebirge befindet sich das anatolische Hochland mit einer durchschnittlichen Höhe von 1000 m, in welchem vornehmlich trockenes Kontinentalklima herrscht.

Zum Osten hin erstreckt sich das armenische Hochland, welches gebildet wird von den Ausläufern des Taurus und des pontischen Gebirges und in seiner nördlichen Region extrem kontinentales Klima aufweist, während in dem sog. Zweistromland, welches sich südlich hiervon anschließt, Mittelmeerklima herrscht.

### Heiratsgewohnheiten und Familiengröße

Bis zur Zeit Atatürks gab es noch die Polygamie. Seither leben die Türken monogam. Vornehmlich auf dem Lande haben sich die alten Heiratsgewohnheiten gehalten, wo die jungen Leute zwischen 18 - 20 Jahren heiraten. Der Ehemann muß für die Braut bezahlen. Im allgemeinen sind die Familien kinderreich, 6 - 8 Kinder sind normal auf dem Lande, während durch die starke westliche Orientierung in den Städten die kleineren Familien immer häufiger werden.

## IV. Resultate

### Material

Untersucht wurden 162 Türken, die als Arbeiter oder Studenten zur Zeit der Untersuchung in München wohnten und alle selbst erst seit einigen Jahren bzw. Monaten in Deutschland wohnen.

### Serologische Methoden

Die Untersuchungen wurden nach den standardisierten Lymphozytotoxizitätsmethoden angefertigt (72,73,80,37,8). Als Testseren standen folgende vom Internationalen Histocompatibility Workshop 1970 zur Verfügung (Nr. 6, 7, 28, 12 a, 163, 164, 165, 168, 171, 173, 174 Joint Report 1970\_7) und folgende:

WGJ, ET, Li, Lindemanns, TE 783.26,  
Te 2016.1, Sheriff, VR 3900, Te 5249,  
Hallery, Arfi und Francois; außerdem  
eine Reihe von Seren, die in dem  
Internationalen Histocompatibility  
Workshop 1972 enthalten waren (Nr. 8,  
9, 20, 24, 44, 60, 66, 67, 69, 70,  
72, 76, 95, 109, 110, 111, 112 und 115).

Folgende Antigene wurden getestet:

1. Locus: HL-A 1,2,3,9,10,11,W28, W32,  
W29, W30, W 19,6

2. Locus: HL-A 5,7,8,12,12, W5, W10,  
W14, W15, W17, W18, W22,  
W27, W21, W16

### Ergebnisse

Es wurden HL-A Phänotyp und Genfrequen-  
zen von 26 HL-A Antigenen bestimmt;  
zur Berechnung der Genfrequenzen (g)  
wurde die einfache Formel

$$g = 1 - \sqrt{1 - f}$$

(f = Phänotyphäufigkeit)

benutzt.

### Phänotyp und Genfrequenzen

Die Testergebnisse bei 162 Türken sind  
in Tabelle IV aufgeführt.

Beim Vergleich mit einer süddeutschen Population, Tabelle IV, zeigte sich trotz einer Reihe klarer Ähnlichkeiten auch eine Reihe signifikanter Unterschiede in den Genfrequenzen, wobei HL-A 1, 7, 8, W10 und W15 seltener und HL-A 5, 9, W21, W22 und W19 häufiger vorkommen als in der deutschen Population. W 21 und W 22 zeigen hierbei die auffälligsten Unterschiede. Während des V. Histocompatibility Workshop zeigte es sich, daß W21 in allen mediterranen Bevölkerungen vergleichsweise häufig vorkommt. Auch zeigte sich, daß bei den Türken die Frequenz der undefinierten Antigene noch deutlich höher ist als bei den Deutschen.

#### Haplotypfrequenzen

Die Methode zur Berechnung der Haplotypfrequenzen ist oben dargelegt. Die Haplotypfrequenzen der türkischen und der Münchner Population sind in Tabelle V und VI als Anzahl pro 1000 angegeben. Beim Vergleich der Haplotypfrequenzen sieht man generell niedrigere Frequenzen bei der türkischen Gruppe. Während bei der Münchner Population die typischen Haplotypen HL-A 1-8, 3-7, 2-12, 2-7 und 3-W5 vorherrschen, sind es bei den Türken HL-A 2 - b1, BL - HL-A 5, 2-5, -9-5 und 3-W21, wobei der letztere typisch für die türkische Population

zu sein scheint. Insgesamt sind die Unterschiede der Haplotypfrequenzen und der Kopplungsungleichgewichte wesentlich auffallender als man nach dem Vergleich der Genfrequenzen hätte annehmen können.

### Kopplungsungleichgewicht

Man beobachtet, daß gewisse Haplotypen häufiger vorkommen als auf Grund der Genfrequenzen der beteiligten Antigene erwartet werden muß.

Am folgenden Beispiel des Haplotypen HL-A 1-8 sei dies dargestellt.

Man muß erwarten, daß die Frequenz des gemeinsamen Auftretens von 1 und 8 dem Produkt der Genfrequenzen von 1 und 8 entspricht.

$$\text{Erw. 1-8} = g_{0,144} \times 0,100 = 0,0144$$

Dagegen ist die beobachtete Frequenz des Haplotypen 1-8 jedoch 0,078. Der Unterschied zwischen Beobachtungs- und Erwartungswert ist ein Maß für das Kopplungsungleichgewicht und wird kurz als Delta bezeichnet. Positive Delta- und negative Delta-Werte sind möglich.

Bei dem Vergleich der Delta-Werte zwischen Münchnern und Türken konnte man ersehen, daß bei den Türken die hohen Delta-Werte Haplotypen betreffen, bei denen nur ein Antigen serologisch erfaßbar ist. Signifikante Delta-Werte sind in Tabelle V und VI mit § gekennzeichnet.

Entsprechend der allgemein niedrigen Haplotypfrequenzen sind auch weniger Kopplungsungleichgewichte in der türkischen Bevölkerung. Stark positive Delta-Werte werden bei den Haplotypen HL-A 2-blank und Blank-HL-A 5 beobachtet.

T a b e l l e   I V

Phänotyp- und Genfrequenzen in der  
türkischen und der Münchner Bevölkerung

|         | Türkische Population<br>N = 162 |             | Münchner Bevölkerung<br>N = 462 |             |
|---------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
|         | Phänotyp-<br>Frequenz           | Genfrequenz | Phänotyp-<br>Frequenz           | Genfrequenz |
| HL-A 1  | 0.16                            | 0.087       | 0.27                            | 0.144       |
| HL-A 2  | 0.41                            | 0.230       | 0.45                            | 0.260       |
| HL-A 3  | 0.20                            | 0.104       | 0.29                            | 0.156       |
| HL-A 9  | 0.30                            | 0.165       | 0.17                            | 0.091       |
| HL-A 10 | 0.12                            | 0.064       | 0.12                            | 0.059       |
| HL-A 11 | 0.09                            | 0.047       | 0.12                            | 0.063       |
| W 28    | 0.09                            | 0.044       | 0.08                            | 0.039       |
| W 32    | 0.05                            | 0.025       | 0.03                            | 0.016       |
| W 29    | 0.03                            | 0.012       | 0.07                            | 0.033       |
| W 30    | 0.01                            | 0.006       | 0.04                            | 0.021       |
| W 19.6  | 0.15                            | 0.076       | 0.07                            | 0.035       |
| Blank I | ----                            | 0.140       | ----                            | 0.083       |

TABELLE IV, Fortsetzung

Phänotyp- und Genfrequenzen in der  
türkischen und der Münchner Bevölkerung

|          | Türkische Population<br>N = 162 |             | Münchner Population<br>N = 462 |                  |
|----------|---------------------------------|-------------|--------------------------------|------------------|
|          | Phänotyp-<br>Frequenz           | Genfrequenz | Phänotyp-<br>Frequenz          | Genfre-<br>quenz |
| HL-A 5   | 0.25                            | 0.132       | 0.13                           | 0.068            |
| HL-A 7   | 0.11                            | 0.057       | 0.28                           | 0.152            |
| HL-A 8   | 0.06                            | 0.028       | 0.19                           | 0.100            |
| HL-A 12  | 0.18                            | 0.094       | 0.24                           | 0.122            |
| HL-A 13  | 0.05                            | 0.025       | 0.08                           | 0.040            |
| W 5      | 0.20                            | 0.108       | 0.15                           | 0.080            |
| W 10     | 0.05                            | 0.025       | 0.14                           | 0.071            |
| W 14     | 0.03                            | 0.012       | 0.03                           | 0.017            |
| W 15     | 0.03                            | 0.012       | 0.12                           | 0.063            |
| W 17     | 0.09                            | 0.044       | 0.08                           | 0.039            |
| W 18     | 0.09                            | 0.044       | 0.08                           | 0.042            |
| W 22     | 0.12                            | 0.060       | 0.03                           | 0.016            |
| W 27     | 0.04                            | 0.022       | 0.07                           | 0.037            |
| W 21     | 0.14                            | 0.070       | 0.05                           | 0.025            |
| W 16     | 0.09                            | 0.047       | 0.03                           | 0.017            |
| Blank II | ----                            | 0.220       | ----                           | 0.111            |

T a b e l l e V

Haplotypfrequenz der türkischen Population  
Angaben in Anzahl pro 1000

|          | HL-A<br>1       | HL-A<br>2       | HL-A<br>3       | HL-A<br>9       | HL-A<br>10      | HL-A<br>11      | W<br>28 | W<br>32 | W<br>29 | W<br>30        | W<br>19.6       | Blank           | Total |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------|---------|---------|----------------|-----------------|-----------------|-------|
| HL-A5    | 1 <sup>§</sup>  | 34              | 6               | 21              | 0 <sup>§</sup>  | 3               | 8       | 6       | 1       | 3              | 1               | 48 <sup>§</sup> | 132   |
| HL-A7    | 1               | 14              | 9               | 17 <sup>§</sup> | 5               | 0               | 0       | 0       | 5       | 0              | 6               | 0               | 57    |
| HL-A8    | 4               | 4               | 4               | 2               | 8               | 0               | 2       | 2       | 0       | 1              | 0               | 1               | 28    |
| HL-A12   | 5               | 27              | 7               | 12              | 0               | 15 <sup>§</sup> | 2       | 7       | 0       | 1              | 0               | 18              | 94    |
| HL-A13   | 1               | 5               | 4               | 6               | 0               | 0               | 0       | 1       | 0       | 8 <sup>§</sup> | 0               | 0               | 25    |
| W 5      | 15              | 18              | 9               | 18              | 3               | 14 <sup>§</sup> | 2       | 7       | 0       | 2              | 18 <sup>§</sup> | 2               | 108   |
| W 10     | 1               | 3               | 0               | 16 <sup>§</sup> | 5               | 0               | 0       | 0       | 0       | 0              | 0               | 0               | 25    |
| W 14     | 2               | 4               | 2               | 1               | 0               | 0               | 0       | 0       | 0       | 0              | 0               | 3               | 12    |
| W 15     | 1               | 3               | 0               | 4               | 0               | 2               | 0       | 0       | 0       | 2              | 0               | 0               | 12    |
| W 17     | 17 <sup>§</sup> | 3               | 0               | 0 <sup>§</sup>  | 0               | 3               | 8       | 1       | 5       | 2              | 1               | 4               | 44    |
| W 18     | 6               | 0 <sup>§</sup>  | 13              | 6               | 7               | 0               | 0       | 0       | 0       | 3              | 1               | 8               | 44    |
| W 22     | 1               | 2 <sup>§</sup>  | 4               | 11              | 3               | 10              | 7       | 0       | 0       | 0              | 14 <sup>§</sup> | 8               | 60    |
| W 27     | 1               | 6               | 0               | 3               | 0               | 0               | 2       | 0       | 0       | 2              | 2               | 6               | 22    |
| W 21     | 7               | 3 <sup>§</sup>  | 17 <sup>§</sup> | 9               | 13              | 0               | 3       | 0       | 1       | 0              | 6               | 11              | 70    |
| W 16     | 9               | 15              | 1               | 6               | 0               | 0               | 4       | 1       | 0       | 2              | 4               | 5               | 47    |
| Blank II | 15              | 89 <sup>§</sup> | 28 <sup>§</sup> | 33 <sup>§</sup> | 20 <sup>§</sup> | 0               | 6       | 0       | 0       | 2              | 1               | 26              | 220   |
| Total    | 87              | 230             | 104             | 165             | 64              | 47              | 44      | 25      | 12      | 28             | 54              | 140             | 1000  |

§: Signifikant positive Delta-Werte

§: Signifikant negative Delta-Werte

T a b e l l e VI

Haplotypfrequenz der Münchner Population  
Angaben in Anzahl pro 1000

|          | HL-A<br>1       | HL-A<br>2       | HL-A<br>3       | HL-A<br>9      | HL-A<br>10      | HL-A<br>11      | W<br>28 | W<br>32 | W<br>29         | W<br>30 | W<br>19.6 | Blank           | Total |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|---------|---------|-----------------|---------|-----------|-----------------|-------|
| HL-A5    | 9               | 1 <sup>§</sup>  | 5               | 5              | 4               | 13 <sup>§</sup> | 6       | 0       | 1               | 1       | 1         | 22 <sup>§</sup> | 60    |
| HL-A7    | 0 <sup>§</sup>  | 36              | 64 <sup>§</sup> | 20             | 1               | 6               | 3       | 1       | 7               | 2       | 3         | 9               | 150   |
| HL-A8    | 78 <sup>§</sup> | 18              | 0 <sup>§</sup>  | 0 <sup>§</sup> | 0 <sup>§</sup>  | 3               | 0       | 0       | 0               | 0       | 1         | 0               | 100   |
| HL-A12   | 0 <sup>§</sup>  | 58 <sup>§</sup> | 3 <sup>§</sup>  | 16             | 9               | 3               | 6       | 2       | 17 <sup>§</sup> | 1       | 4         | 3               | 122   |
| HL-A13   | 0               | 16              | 8               | 1              | 0               | 1               | 6       | 2       | 0               | 5       | 1         | 0               | 40    |
| W 5      | 1 <sup>§</sup>  | 11              | 35 <sup>§</sup> | 5              | 2               | 14 <sup>§</sup> | 2       | 0       | 2               | 1       | 5         | 2               | 80    |
| W 10     | 6               | 26              | 7               | 8              | 3               | 5               | 4       | 4       | 0               | 2       | 5         | 1               | 71    |
| W 14     | 2               | 5               | 1               | 2              | 0               | 0               | 4       | 0       | 0               | 1       | 2         | 0               | 17    |
| W 15     | 6               | 22              | 12              | 4              | 3               | 1               | 2       | 3       | 4               | 1       | 3         | 2               | 63    |
| W 17     | 17 <sup>§</sup> | 14              | 3               | 2              | 2               | 1               | 0       | 0       | 0               | 0       | 0         | 0               | 39    |
| W 18     | 1               | 7               | 6               | 3              | 10 <sup>§</sup> | 2               | 2       | 0       | 0               | 5       | 0         | 6               | 42    |
| W 22     | 0               | 4               | 2               | 0              | 0               | 4               | 1       | 0       | 0               | 0       | 1         | 4               | 16    |
| W 27     | 5               | 10              | 3               | 6              | 1               | 1               | 1       | 3       | 1               | 0       | 5         | 1               | 37    |
| W 16     | 4               | 3               | 3               | 2              | 2               | 1               | 1       | 0       | 0               | 0       | 1         | 0               | 17    |
| Blank II | 15              | 29              | 4               | 17             | 22 <sup>§</sup> | 8               | 1       | 1       | 1               | 2       | 3         | 33 <sup>§</sup> | 136   |
| Total    | 144             | 260             | 156             | 91             | 59              | 63              | 39      | 16      | 33              | 21      | 35        | 83              | 1000  |

§: Signifikant positive Delta-Werte

§: Signifikant negative Delta-Werte

T a b e l l e VII

Genetische Distanz

|                                                | Türken  |
|------------------------------------------------|---------|
| Münchner                                       | 0.0145  |
| Jemenitisch-Jüdische<br>Population (17)        | 0.0409  |
| Inder (62)                                     | 0.0102  |
| Moslem.-Arabische<br>Population in Israel (16) | 0.04827 |
| Expatriot. Libanesen (12)                      | 0.04856 |

Berechnet nach Formel von Cavalli-Sforza und  
Bodmer (siehe Text 18\_7)

### Genetische Distanz

Als Maß der Gesamtunterschiede zwischen zwei verschiedenen Populationen wurde von Cavalli-Sforza (18) ein Verfahren zur Berechnung der genetischen Distanz  $f$  entwickelt. Der  $f$ -Wert errechnet sich aus der Formel:

$$f = \frac{4}{k-1} (1 - \cos \theta) , \text{ wobei}$$

$$\cos \theta = \frac{\sum_{i=1}^k \sqrt{p_{i1} \times p_{i2}}}{k} \quad \text{ist.}$$

$K$  ist die Anzahl der Allele,  $p_{i1}$  und  $p_{i2}$  sind die Genfrequenzen der Allele  $i$  in den beiden verglichenen Populationen. Der  $f$ -Wert wird für beide HL-A Loci getrennt berechnet und der Durchschnittswert der beiden  $f$ -Werte ist dann die genetische Distanz in Bezug auf die Unterschiede im HL-A System. Tabelle VII zeigt die genetische Distanz zwischen der türkischen und einigen benachbarten Populationen. Auffallenderweise sind die genetischen Distanzen zur süddeutschen und zur indischen Population geringer als die zu den direkten Nachbarn. Es soll jedoch betont werden, daß in der Münchner Population alle Ausländer ausgeschlossen wurden. Möglicherweise hängen diese schwer erklärbaren Ergebnisse mit der Tatsache zusammen, daß Genfrequenzen zur Berechnung von  $f$  verwendet wurden, obwohl die Haplotypfrequenzen besser die Verteilung

des HL-A Polymorphismus in der Population kennzeichnen. Auch wenn man die Untersuchungen Svejgaards (66), dessen Ergebnisse sich mit dieser Arbeit weitestgehend decken, mit einbeziehen würde, so wären die Stichprobengrößen der Vergleichspopulation zu klein.

#### V. Diskussion

Die hier gegebenen Daten über den HL-A Polymorphismus haben folgende Bedeutung:

Sie dienen zur populationsgenetischen Basisinformation. Zum einen geben sie Aufschluß über den Vermischungsgrad einzelner Völker untereinander und sind wegen ihrer Komplexität ein sicherer Parameter für die Verwandtschaftsgrade zwischen einzelnen Populationen.

Es sind noch nicht alle HL-A Antigene dargestellt. In den am meisten untersuchten Populationen ist der Prozentsatz unbekannter Antigene dieses Systems sehr klein; die Schwierigkeit, hier neue Antigene darzustellen, ist dadurch auch sehr groß. Man konzentriert daher die Suche nach serologisch noch nicht definierbaren Spezifitäten auf Populationen, die noch nicht untersucht wurden bzw. einen hohen Prozentsatz nicht definierter Spezifitäten aufweisen.

So hat man bei den Türken im Vergleich zu einer Münchner Population hohe Delta-Werte bei Haplotypen gefunden, bei denen nur ein Antigen serologisch erfaßbar ist. Solche Assoziationen sind für die Definition neuer Antigene von erheblichem Vorteil. Siehe in Tabelle V und VI die mit § gekennzeichneten Haplotypen.

Bei den Haplotypen HL-A 2-blank und Blank-HL-A 5 beobachtet man hier stark positive Delta-Werte. Ansonsten zeigen die Haplotypfrequenzen generell niedrigere Frequenzen bei der türkischen Population.

Aus diesen Ergebnisse wird klar, wie wichtig die Kenntnis der Haplotypfrequenzen für die Transplantationsforschung ist. Die besten Ergebnisse bei Transplantationen werden u.a. dann erreicht, wenn das HL-A Muster von Spender und Empfänger identisch ist. Werden jedoch nur drei der vier HL-A-Spezifitäten gefunden, so weiß man nicht, ob es sich um Homozygotie für ein bekanntes Antigen handelt oder ob eine bisher unbekannte Spezifität vorliegt. Mit Hilfe der Haplotypenfrequenzen einer Population läßt sich die Wahrscheinlichkeit für Homozygotie bei jedem gegebenen Phänotypen errechnen und somit die Kompatibilität besser festlegen. Es ist also nicht nur wesentlich im Falle einer Organtransplantation das HL-A Muster zu kennen, sondern es ist auch von Vorteil, um die Populationszugehörigkeit von Spender und Empfänger zu wissen.

Bei der Maus wurden Beziehungen festgestellt zwischen Histokompatibilitätsantigenen und der Empfänglichkeit für bestimmte Krankheiten (Gross-leukamievirus). Auch beim Menschen ist man auf der Suche nach Frequenzunterschieden zwischen Kontrollgruppen und bestimmten Krankheitsgruppen.

Inzwischen hat man eine solche Korrelation zwischen M. Bechterew und vielen anderen: Coeliakie, Diabetes, Psoriasis, aggressive Hepatitis, Myasthenia gravis, Autoimmuntyreoiditis, M. Addison feststellen können. Es wird umfangreicherer Forschung in diesem neuen Wissenschaftszweig vorbehalten bleiben, weitere Krankheitsdiathesen als genetisch determiniert beweisen zu können.

Die HL-A Antigene sind Substanzen, welche an der Oberfläche vorkommen. Diese Lage ermöglicht es ihnen, fremde Zellstrukturen besonders leicht zu erkennen. Es ist möglich, daß dieser Erkennungsvorgang versagt, wenn der Mikroorganismus, mit dem sich z.B. der Mensch auseinandersetzt, ähnliche Oberflächenstrukturen aufweist wie der Mensch. Dann kommt eine Immunantwort nicht zustande. Dann muß die Spezies Mensch Mutanten anbieten, welche zu einer Immunantwort gegen diesen Mikroorganismus fähig sind, damit sie überleben kann.

Hieraus folgt, daß Heterozygote einen selektiven Vorteil haben.

Am Beispiel der HL-A Antigene stellte Jerne (36) eine Theorie auf über die somatische Entstehung der Immunerkennung. Er meint, daß in der Zygote nur wenige Gene existieren, welche für die Produktion von Antikörpermolekülen verantwortlich sind. Auch fordert er, daß diese Moleküle auf den Oberflächenstrukturen der Lymphozyten-Rezeptoren gelegen sind und dazu dienen, Histokompatibilitätsantigene der Spezies zu erkennen. Im Thymus werden diejenigen Lymphozyten zur Teilung angeregt, deren Rezeptoren mit den eigenen Histokompatibilitätsantigenen reagieren. Sie werden erst dann in die Peripherie entlassen, wenn sie nicht mehr mit den eigenen Histokompatibilitätsantigenen reagieren, wenn also die Spezifität der Immunglobuline sich durch Mutation verändert hat. Demzufolge ist der Thymus als Mutanten-Brut-Organ anzusehen (mutant-breeding-organ). Die mutierten, in der Peripherie sich befindlichen Lymphozyten würden die Vielfalt der unterschiedlichen Antikörpermoleküle erklären, die in einem Individuum gebildet werden können.

## VI. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Untersuchung des HL-A Musters (Histokompatibilitätsantigene) bei 162 in München lebenden türkischen Arbeitern und Studenten. Nach einem historischen Abriss der Transplantationsforschung und der verschiedenen Theorien hierzu, wird berichtet von den entscheidenden Tierversuchen und der Entdeckung der Histokompatibilitätsantigene, welche zuerst bei Tieren, dann beim Menschen dargestellt werden konnten. Die heutige klinische Bedeutung der HL-A Antigene und deren Nachweismethoden werden beschrieben.

Sodann wird nach Hinweis auf allgemeine genetische Grundlagen speziell das HL-A System in seiner chromosomalen Anordnung und seinem Vererbungsmodus erläutert. Die geographisch klimatischen und historischen Gegebenheiten der Türkei sowie die heutige soziologisch-ökonomische Struktur dieses Staates werden referiert.

Bei den Testergebnissen zeigten sich beim Vergleich mit einer süddeutschen Population eine Reihe signifikanter Unterschiede in den Genfrequenzen. HL-A 1, 7, 8, W 10 und W 15 kommen seltener, HL-A 5, 9, W 21, W 22 und W 19 häufiger vor als in der deutschen Population. undefinierte Antigene sind in der türkischen Population bedeutend frequenter. Beim Vergleich der Haplotypfrequenzen findet man generell niedrige Frequenzen bei den Türken.

Es finden sich häufig die Haplotypen HL-A 2-bl., BL-HL-A 5, HL-A 2-5, HL-A 9-5 und HL-A 3-W 21, wobei der letztere Haplo- typ für die türkische Population typisch zu sein scheint. Es besteht ein stark positives Kopplungsungleichgewicht für die Haplotypen HL-A 2-blank und Blank-HL-A 5 in der türkischen Population.

Die genetische Distanz - mit Hilfe der Genfrequenzen errechnet - zeigt, daß sie geringer ist zur süddeutschen und indischen Population als zu den direkten Nachbarn. Möglicherweise wird der HL-A Polymorphismus in den Populationen durch die Haplotypfrequenzen besser gekennzeichnet als durch die Genfrequenzen.

In der Diskussion wird die Bedeutung der Populationsuntersuchungen hervorgehoben, und zwar dienen sie als populationsgenetische Basis-Information; in der Klinik können die gewonnenen Daten für die Spenderauswahl bei Transplantationen verwendet werden. Für die Untersuchung verschiedener Erkrankungen, die mit bestimmten HL-A Antigenen assoziiert sind, dienen die hier angegebenen HL-A Frequenzen als Grundlage und Vergleichskollektiv.

Die Entwicklung des so hochgradigen Polymorphismus des HL-A Systems muß bedeuten, daß in der Evolution ein Selektionsvorteil für Heterozygote besteht. Über die biologische Bedeutung des HL-A Polymorphismus und der eng gekoppelten Systeme ist nichts Sicheres bekannt.

Es wird jedoch von Jerne und Bodmer spekuliert, daß den Histokompatibilitätsantigenen eine zentrale Bedeutung bei der Entstehung der Antikörper-Vielfalt (antibody diversity) zukommt.

Man erkennt, daß bei einem solchen Modell Heterozygote im Vorteil sind und den für die Evolution notwendigen Selektionsdruck verständlich machen, da ein maximales Angebot an verschiedenen Antikörper-spezifitäten einen selektiven Vorteil erwarten läßt.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Albert, E.D., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: Serology and genetics of TE 58 (W18) and other specificities included in the 4-c-complex. pp. 47-58, Tissue Antigens, 2 (1972)
- 2 Albert, E.D., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: New specificities in the HL-A locus. pp. 507, Federation Proceedings (1970)
- 3 Albert, E.D., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: Genetics of four new HL-A specificities in the Caucasian and Negro populations. pp. 95-100, Transplantation proceedings, 3 (1971)
- 4 Albert, E.D., Mickey, M.R., Nikolas, A.C., Terasaki, P.I.: Seven new HL-A specificities and their distribution in three races. pp. 221-230, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 5 Albert, E.D., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: A new approach to cross reactivity in the HL-A system. pp. 156-164, International Symposium on Standardisation of HL-A reagents, Copenhagen, S.Karger, Basel (1972)
- 6 Albert, E.D., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: Serology and genetics of TE 58 (W18) and other specificities included in the 4-c-complex. pp. 47-56, Tissue Antigens 2 (1972)
- 7 Albertini, R.J., Bach, F.H.: Proceedings of the III. American Leucocyte Culture Conference 1967, pp. 379-391 (New York: Appleton Century Crafts)
- 8 Amos, D.B.: Manual of Tissue Typing Techniques. pp. 1-3, National Institute of Health, Bethesda, Maryland (1969)
- 9 Bach, F.H., Amos, D.B.: Hu-1: Major histocompatibility locus in man. pp. 1506-1508, Science 156 (1967)
- 10 Bach, F.H.: Transplantation: Problems of histocompatibility testing. pp. 1196, Science 156 (1968)
- 11 Bain, B., Vas, M.R., Löwenstein, L.: The development of large immature mononuclear cells in mixed leucocyte cultures. pp. 108, Blood 23 (1964)

- 12 Bashir, H.V., Johnston, J.M., Brotherton, J.V.M., Guinan, J.J., Amos, D.B., Kirk, R., Case, J.: A study of the HL-A system in 150 expatriate Lebanese domiciled in Sydney. pp. 133-138 (Histocompatibility Testing 1972), Munksgaard, Copenhagen
- 13 Bert, P.I.: De la greffe animale. Anat. 1, 69 (1864)
- 14 Bodmer, W.F., Bodmer, J.G., Tripp, M.: Recombination between the LA and 4 loci of the HL-A system. pp. 187-189, Histocompatibility Testing, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 15 Bodmer, J., Coukell, A., Bodmer, W., Payne, R., Shanbron, E.: A new allele for the LA series of HL-A antigens: The analysis of a complex serum. pp. 175-185, Histocompatibility Testing, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 16 Bodmer, J., Nevo, S., Bodmer, W.F., Coukell, A.: Study of the HL-A system in a Moslem Arab Population in Israel. pp. 117-123, Histocompatibility Testing, Munksgaard, Copenhagen (1972)
- 17 Bodmer, J., Bathsheva, B., Bodmer, W., Black, S., Ammon, B.D., Ashbal, S.: Study of the HL-A system in a Yemenite-Jewish Population in Israel. pp. 126-132, Histocompatibility Testing, Munksgaard, Copenhagen (1972)
- 18 Cavalli-Sforza, L.L., Bodmer, W.F.: The genetics of human population, pp. 706-708, Freeman, San Francisco (1971)
- 19 Ceppellini, R., Mattiuz, P.L., Scudeller, G., Visetti, M.: Experimental allotransplantation in man: The role of the HL-A system in different genetic combination. pp. 385-389, Transplant. Proc. 1 (1969)
- 20 Ceppellini, R., Curtoni, E.S., Mattiuz, P.L., Miggiano, V., Scudeller, G., Serra, A.: Genetics of leukocyte antigens. A family study of segregation and linkage. pp. 149-185, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen (1967)
- 21 Colombani, M., Colombani, J., Dehay, C., Dausset, J.: A microtechnique of platelet complement fixation. Results obtained with sera and eluates as the source of antibody. pp. 553-559, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 22 Colombani, J., Colombani, M., Benajam, A., Dausset, J.: Leukocyte and platelet antigens defined by platelet complement fixation test (antigens 1,5,6,11 and 14). pp. 413-417, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen (1967)
- 23 Colombani, J., Colombani, M., Dausset, J.: Cross reactions in the HL-A system with special reference to Da 6 cross-reacting group. Description of HL-A antigen Da 22, Da 23, Da 24 defined by platelet complement fixation. pp. 79-92, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen (1970)

- 24 D'Amaro, J., Leeuwen, A. von, Rood, J.J., Svejgaard, A.: The microcomplement fixation test, II. Serologic and Comparative Studies. pp. 539-542, *Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 25 Dausset, J., Ivanyi, P., Ivanyi, D.: Tissue alloantigens in humans: Identification of a complex system (Hu-1) pp. 51-62, *Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1965)
- 26 Dausset, J.: Leuco-agglutination, IV. Leucoagglutinins and blood transfusion. pp. 190-198, *Vox Sang.* (Basel) 4 (1954)
- 27 Dausset, J.: Iso-leuco-anticorps. pp. 156-166, *Acta haematol.* (Basel) 20 (1958)
- 28 Dausset, J.: The leuco-agglutinins. pp. 209-215, *Transfusion* 2 (1962)
- 29 Dausset, J., Colombani, J., Legrand, J., Fenigold, N.: Le deuxieme sub-locus du système HL-A. pp. 841-846, *Nouv.Rev.Franc.Hémat.* 8 (1968)
- 30 Dausset, J., Colin, M., Colombani, J.: Immune platelet isoantibodies. pp. 4-31, *Vox sang.* (Basel) 5, (1960)
- 31 Dausset, J., Rapaport, F.T., Ivanyi, P., Colombani, J.: Tissue allo-antigens and transplantation. pp. 63-69, *Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1965)
- 32 Dausset, J., Nenna, A.: Presence d'une leuco-agglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique. pp. 140, 1534, *Compt.Rend.soc.Biol.* (1952)
- 33 Dausset, J.: Leuco-agglutination. Methode of Immuno-haematologic Research. pp. 31-65, *Bibl. Haematol.*, Vol. 14 (1963)
- 34 Dempster, W.J.: Kidney homotransplantation. pp. 447, *Brit.J.Surger.* 40 (1953)
- 35 Glick, B., Chang, J.S., Jaap, R.C.: The bursa of fabricius and antibody production. pp. 224, *Poul.Sc.* 35 (1956)
- 36 Jerne, N.K.: The somatic generation of the immune recognition. pp. 1-7, *Eur.J.Immunology* I (1971)
- 37 Kissmeyer-Nielsen, F., Kjerbye, K.E.: Lymphocytotoxic microtechnique. Plurification of lymphocytes by flotation. pp. 381-383, *Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1967)
- 38 Kissmeyer-Nielsen, F., Svejgaard, A., Ahrens, S., Staub-Nielsen, C.: Crossing over within the HL-A system. pp. 75-76, *Nature* (London) 224 (1969)

- 39 Kissmeyer-Nielsen, F., Svejgaard, A., Freiesleben Sorensen, S., Staub-Nielsen, L., Thorsten, E.: Mixed lymphocyte cultures between unrelated subjects identical at the HL-A sub-loci LA and four. The polymorphism of the HL-A system. pp. 63-65, Nature (London), Vol. 228 (1970)
- 40 Medawar, P.B.: The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. pp. 176, I. Anat. 78 (1944)
- 41 Medawar, P.B.: Immunity to homologous grafts skin. II. the relationship between the antigens of blood and skin. pp. 15, Brit. J. exp. Pathol. 27 (1946)
- 42 Medawar, P.B.: Croonian Lecture: The homograft reaction, pp. 145, 148, Proc.roy.Soc. 8 (1958)
- 43 Miller, J.F.A.P.: Lancet 2, pp. 748  
The immunological function of the thymus (1961)
- 44 Mitchison, N.A.: Passive transfer of transplantation immunity. pp. 72, Proc.roy.Soc.Series B., 142 (1954)
- 45 Mittal, K.K., Mickey, M.R., Singal, D.P., Terasaki, P.I.: Serotyping for homotransplantation. VIII. Refinement of micro droplet lymphocyte cytotoxicity test. pp. 913, Transplantation 6 (1968)
- 46 Murphey, I.B.: Lymphocyte in resistance to tissue grafting, malignant disease and tuberculous infection. p. 168, Monogr. Rockefeller Inst. Med.Res. No. 21 (1926)
- 47 Murphey, I.B.: Heteroplastic tissue grafting effected through roentgen-ray lymphoid destruction. p. 1459, Americ.med.Ass. 62 (1914)
- 48 Naito, S., Namerow, N., Mickey, M.R., Terasaki, P.I.: Multiple Sklerosis, Association with HL-A 3. pp. 1-4, Tissue antigens, 2, (1972)
- 49 Osoba, D., Miller, J.F.A.P.: Evidence for a humoral thymus factor responsible for the maturation of immunological faculty. p. 653, Nature 199 (1963)
- 50 Payne, R., Bodmer, W.F., Troup, G.M., Walford, R.L.: Serologic activities and specifities of eleven human leukocyte antisera produced by planned immunication. pp. 597-605, Transplantation 5 (1967)
- 51 Payne, R., Rolfs, M.R.: Fetomaternal leucocyte incompatibility. pp. 1756-1763, J.clin.Invest. 37 (1958)

- 52 Payne, R.: An agglutination technique for the demonstration of leucocyte isoantigens in man. pp. 149-155, Histocomp. Testing, Nation, Acad. of Sciences, Washington, D.C. (1964)
- 53 Payne, R., Tripp, W., Weigle, J., Bodmer, W., Bodmer, J.: A new leucocyte isoantigen system in man. pp. 285, 295, Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. 29 (1964)
- 54 Peters, R.: Geschichte der Türken, Kohlhammer, Stuttgart (1961)
- 55 Porter, K.A., Calue, R.Y.: Origin of the infiltrating cells in skin and kidney homografts. p. 458, Transpl. Bull 26 (1960)
- 56 Richardi, P., Curtioni, E.S., Piazza, A., Martiuz, P.L.: Identification of two determinants included in "Antigen" HL-A 10 (Te 31 and To 40) and of a new family of cross-reacting specificities (HL-A 1, 11, To 30, 31, 40) pp. 162-170, Tissue Antigens, 1 (1971)
- 57 Rood, J.J., Eernisse, J.G., Leeuwen, A.: Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. pp. 1735-1736, Nature (London) 181 (1958)
- 58 Rood, J.J., Leeuwen, A., Eernisse, J.G.: Leucocyte antibodies in sera of pregnant women. pp. 427-444, Vox Sang. (Basel) 4 (1959)
- 59 Rood, J.H.: Leucocyte Grouping, Thesis, Leiden (1962)
- 60 Schöne, G.: Die heteroplastische und homoioplastische Transplantation. Verlag von Julius Springer, Berlin (1912)
- 61 Shulman, R.: Histocomp. Testing, pp. 7-16 (Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council, Washington D.C.) (1965)
- 62 Singal, D.P.: The distribution of HL-A leucocyte antigens in Indians. pp. 179-186, Histocomp. Testing, Munksgaard, Copenhagen, (1972)
- 63 Singal, D.P., Mickey, R.M., Mittal, K.K., Terasaki, P.: Serotyping for homotransplantation. XVII. Preliminary studies of HL-A sub-unit and alleles. p. 904, Transplant., 6 (1968)
- 64 Simonsen, M., Büllmann, J., Gammeltoff, H., Jensen, F., Jorgensen, K.: Biological incompatibility in kidney transplantation in dogs. I. Experimental and morphological in vestigation. p. 1, Acta Path. Microbiol. Scand. 32 (1953)

- 65 Svejgaard, A., Kissmeyer-Nielsen, F., Thorsby, E.:  
HL-A typing of platelets. pp. 153-164, *Histocomp. Testing*,  
Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 66 Svejgaard, A., Staub-Nielsen, L., Jersild, C., Jakobsen, B.,  
Ryder, L.P., Sørensen, H., Henningsen, K., Korzen, F.,  
Mizan, N.: HL-A and other polymorphisms in Turks. pp. 139-145,  
*Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1972)
- 67 Svejgaard, A., Bratlie, A., Hedin, P.J., Hösman, C.,  
Jersild, C., Kissmeyer-Nielsen, F., Lindblom, B., Lindblom  
A., Low, B., Messeter, L., Møller, E., Sandberg, L.,  
Staub-Nielsen, L., Thorsby, E.: The recombination fraction  
of the HL-A system. pp. 81-88, *Tissue antigen*, 1 (1971)
- 68 Svejgaard, A., Kissmeyer-Nielsen, F.: Complement-fixing  
platelet iso-antibodies. I.A. quantitative technique for  
their detection. pp. 106-110, *Vox Sang.* (Basel) 14, (1968)
- 70 Svejgaard, A., Kissmeyer-Nielsen, F., Thorsby, E.:  
HL-A typing of platelets. *Histocomp. Testing*, Munksgaard,  
Copenhagen (1970)
- 71 Svejgaard, A.: Iso-antigenic systems of human blood  
platelets. A survey. *Series haemat.* II, No. 3 (1969)
- 72 Terasaki, P.J., Singal, D.P.: Human histocompatibility  
antigens of leucocytes. pp. 175-188, *Annual Review of  
Medicine*, Vol. 20 (1969)
- 73 Terasaki, P.J., McClelland, J.D.: Microdroplet assay of  
human serum cytotoxins. pp. 998-1000, *Nature* (London) 206  
(1964)
- 74 Thorsby, E., Kissmeyer-Nielsen, F.: HL-A antigens and genes.  
III. Production of HL-A typing antisera of desired specificity.  
pp. 102-111, *Vox Sang.* (Basel) 17 (1969)
- 75 Thorsby, E., Kissmeyer-Nielsen, F.: New alleles of the HL-A  
system. Identification by planned immunization. pp. 134-148,  
*Vox Sang.* (Basel) 18 (1970)
- 76 Thorsby, E., Kissmeyer-Nielsen, F., Svejgaard, A.: New  
alleles of the HL-A system. Serological and genetic studies.  
pp. 137-151, *Histocomp. Testing*, Munksgaard, Copenhagen (1970)
- 77 Wadler, A.D.: *Rätsel der Indogermanen*. Basel: Rudolf Geering  
(1937)
- 78 Wagnseil: *Anthropol. Untersuchungen anatolischer Türken*.  
*Zeitschrift f. Morph. and Antropol.* 29/1931
- 79 Walford, R.L., Wallace, O., Shanbron, E., Troup, G.M.:  
Lc-11 (Hunt B, Jones) as a mutually exclusive specificity  
to Lc-1, 2 and 3 in the main human leucocyte group.  
pp. 338-344, *Vox Sang.*, 15 (1968)

- 80 Walford, R.L.: Monospecific lymphocytotoxic antisera and absorption study. p. 173, Vox Sang., 12 (1967)
- 81 Walford, R.L., Toroup, G.M., Zeller, E., Shanbrom, E., Feingold, E.: The "Thompson" specificity and the HL-A human leucocyte system. Proc.soc.exp.Biol., N.Y. 313, pp. 475-481 (1969)
- 82 Woolley: The Sumerians, Oxford, (1939)

## Lebenslauf

Am 17.6.1944 wurde ich als Sohn des Martin Baltin und seiner Ehefrau Ruth als letztes von 5 Kindern in Erfurt geboren.

Von 1951-1954 besuchte ich die Volksschule, von 1955-1957 die Mittelschule, von 1957-1964 das Gymnasium mit Abschluß nach der Obersekunda.

Anschließend leistete ich meinen Militärdienst ab.

Von 1965-1967 besuchte ich ein Abendgymnasium in Berlin und arbeitete nebenher in verschiedenen Berufen, u.a. 9 Monate als Krankenpfleger in einer geschlossenen psychiatrischen Abteilung.

Nach dem Abitur am 1.6.1967 studierte ich in München Medizin und legte dort am 13.12.1973 mein medizinisches Staatsexamen ab.

1972 heiratete ich meine Ehefrau Hildegard, geb. Willwohl.

Seit dem 15.1.1974 arbeite ich in Gunzenhausen im Kreiskrankenhaus. Seit meiner Approbation am 15.1.1975 bin ich auf der chirurgischen Abteilung tätig.





